

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/03969 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70. (47/02) (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08070

(22) Internationales Anmelddatum: 12. Juli 2001 (12.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
100 33 853.4 12. Juli 2000 (12.07.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweiibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLOKKERS, Karin [DE/DE]; Tiefenweg 28, 83661 Lengries (DE). KRAMER, Kai-Thomas [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). WILHELM, Martina [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).

(74) Anwälte: BOETERS, Hans usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR HIGHLY DISPERSED SILICON DIOXIDE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HOCHDISPERSEM SILIZIUMDIOXID

A2
(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system comprising a surface layer which is impervious with respect to an active ingredient; a self-adherent matrix layer or a plurality of matrix layers, wherein the exposed matrix layer is, at least self-adherent when the system is applied. Said system also comprises a pull-off protective coating, whereby the matrix layer(s); contains(s) one or more active ingredients and/or one or more biologically active substances and highly dispersed silicon dioxide. Said system contains silicon dioxide in order to increase skin permeation.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffundurchlässigen Deckschicht, mit einer selbstklebenden Matrixschicht oder mit mehreren Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Matrixschicht(en) einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder einen oder mehrere andere biologisch aktive Stoffe und hochdisperse Siliziumdioxid enthält (enthalten), wobei das System Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.

WO 02/03969 A2

Transdermales therapeutisches System mit hochdispersem Siliziumdioxid

Die Erfindung betrifft hochdisperse Siliziumdioxid als penetrationsfördernde Substanz in wirkstoffhaltigen transdermalen therapeutischen Systemen.

Die transdermale Applikation bietet für eine Vielzahl von pharmazeutischen

- 5 Wirkstoffen oder anderen biologisch aktiven Stoffen eine Reihe von Vorteilen:

die Haut ist unbegrenzt zugänglich,

es erfolgt kein Milieuwechsel wie bei der peroralen Applikation,

die Handhabung ist einfach und bequem,

- 10 es genügt normalerweise eine einmalige Gabe statt mehrfacher täglicher Gaben,

die Patienten-Compliance ist wesentlich besser,

es ist eine kontinuierliche Langzeittherapie möglich,

die Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt annähernd gemäß einer Kinetik 0-ter Ordnung,

eine Therapie kann schneller unterbrochen werden,

- 15 es wird ein konstanter Plasmaspiegel über längere Zeit sichergestellt,

ein anfangs zu hoher Plasmaspiegel, wie bei intravenöser Applikation wird vermieden

und es bedarf teilweise einer niedrigeren Dosierung als bei der oralen Gabe durch

Umgehung der 1. Passage, wodurch eine geringere Nebenwirkungsrate auftritt,

die Gefahr von Über- oder Unterdosierung ist geringer,

es wird eine kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen insbesondere mit niedrigem therapeutischen Index sichergestellt.

In vielen Fällen besitzen Wirkstoffe, die trotz ihrer niedrigen Dosierung und ihrer hohen

- 5 Wirkpotenz ideale Kandidaten sind, eine derart geringe Hautpermeation, daß mit einfachen transdermalen therapeutischen Systemen eine Erzielung von therapeutischen Plasmaspiegeln nicht möglich ist. Für all diese Wirkstoffe ist es notwendig, dem System sogenannte Permeationsförderer zuzusetzen, um die Aufnahme in den systemischen Kreislauf zu erhöhen.

10

Penetrationsfördernde Substanzen müssen neben ihrer spezifischen Aufgabe folgende ideale Eigenschaften besitzen:

Sie müssen auch bei längerem Verbleib auf der Haut sowohl unter okklusiven als auch
15 unter nicht-okklusiven Bedingungen hautverträglich sein, dürfen kein allergenisierendes Potential besitzen und müssen wirkstoffkompatibel sein.

Die aus der Literatur bekannten Enhancer lassen sich verschiedenen chemischen Klassen zuordnen:

20 1. Primäre und sekundäre Alkohole

1.1 Kurzkettige primäre Alkohole C₂ bis C₈

1.2 Langkettige primäre Alkohole C₄ bis C₁₆

1.3 Sekundäre Alkohole C₃ bis C₂₀

2. Tenside

25 2.1 Anionische Tenside wie z.B: Na-Dodecylsulfat

2.2. Kationische Tenside (z.B. Cetylpyridiniumchlorid) bzw. Amine

3. Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren

4. Azone und Derivate (1-Alkylazacycloheptan-2-on, 1-Alkylazacycloalkanon)

5. Amide wie N,N-Diethyl-3-methylbenzamid (DEET), N,N-Diethyl-m-toluamide

30 6. Alkyl-N,N-dialkylaminoacetat

7. Macrocyclische Ketone und Lactone
8. Pyrrolidone
9. Ester wie Etylacetat, Isopropylmyristat, Glycerinmonolaurat, Diethylsebacat, Propylenglykolester gesättigter Fettsäuren
- 5 10. Terpene wie Limonen, Menthol, Cineol
11. Phospholipide
12. Organische Säuren wie Citronensäure, Salicylsäure, etc.

Die Vielzahl unterschiedlicher Stoffe verschiedenster chemischer Struktur mit
10 bekannter penetrationsfördernder Wirkung lässt einen einzigen Wirkungsmechanismus
als unwahrscheinlich erscheinen. So werden dann auch verschiedene Mechanismen
bzw. Kombinationen von Mechanismen diskutiert.

1. Lösemitteleffekte bezogen auf Wirkstoff und Hautlipide
2. Effekte auf die dreidimensionale Lipidstruktur der Membran
- 15 3. Effekte auf das Keratin und die Proteinstruktur der Haut

Bei der Vielzahl von Wechselwirkungen innerhalb der Haut und der unterschiedlichen
chemischen Natur der Wirkstoffe lassen sich die penetrationsfördernden Eigenschaften
all dieser Enhancer bezüglich eines Wirkstoffes nur schwer voraus sagen.

20 Erfahrungsgemäß gilt, daß äußerst selten eine penetrationsfördernde Substanz bzw. ein
bestimmtes Gemisch für mehrere Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen die geforderten
Eigenschaften erfüllt.

25 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von einer penetrationsfördernden
Substanz, die hautverträglich und wirkstoffkompatibel ist, sowie kein
Allergenierungspotential besitzt. Darüber hinaus sollte sie leicht zugänglich und
wirtschaftlich sein und gleichzeitig eine penetrationsfördernde Wirkung auf mehr als
auf einen Wirkstoff besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß hochdisperses Siliziumdioxid die Eigenschaft aufweist, die Penetration von Wirkstoffen und / oder anderen biologisch aktiven Substanzen durch die Haut wesentlich zu erhöhen.

- 5 Hochdisperses Siliziumdioxid, auch bekannt unter dem Namen Aerosil® von der Firma Degussa-Hüls, wird üblicherweise zur Verdickung, Thixotropierung und Verstärkung verwendet. Aerosil bewirkt bei allen Elastomeren eine beträchtliche Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, wie der Zug-, der Weiterreiß- oder Einreißfestigkeit. In feststoffhaltigen Flüssigkeiten, z.B. pigmentierten Lackfarben, verhindert oder verzögert Aerosil eine Sedimentation. Die Agglomeration und das Zusammenbacken der Feststoffteilchen von pulvormigen Substanzen wird durch Aerosil als Fließhilfsmittel verhindert, so daß die Verpackung, Lagerung und Handhabung auch bei hoher Luftfeuchtigkeit und Druckbeanspruchung gewährleistet ist.
FR 5381 beschreibt Aerosil als Verdickungsmittel für topisch zu applizierende Salben.
- 10 DE 3416248 beschreibt den Zusatz von kolloidalen Siliziumdioxid in eine Pflastermatrix zur Viskositätserhöhung. FR 2547502 beschreibt eine Matrix für transdermale therapeutische Systeme, in der kolloidales Siliziumdioxid als thixotropes Agenz zugesetzt wird.
JP 2512565 B2 (Database Chemical Abstracts, AN 115:263477),
JP 2503095 B2 (Database Chemical Abstracts, AN 116:262553),
JP 06065066 (Database Chemical Abstracts, AN 121:42787) und
JP 04368323 (Database Chemical Abstracts, AN 118:175811) beschreiben Pflaster, bei denen Aerosil als Füllstoff eingesetzt wird.
JP 09169636 (Database Chemical Abstracts, AN 127:86139) beschreibt Siliziumdioxid in einem Pflaster zur Verringerung der Hautirritation.
- 15
- 20
- 25

Transdermale therapeutische Systeme sind ferner folgenden Dokumenten zu entnehmen: DE 198 27 732, DE 44 05 898, DE 43 09 830, DE 42 30 588, WO 92/20 339; WO 91/05 529, US 5 939 090 und US 5 676 968. Dieser Stand der Technik gibt jedoch keine Anregung, mit Siliziumdioxid die Hautpermeation einzustellen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch hochdisperses Siliziumdioxid gelöst, das als penetrationsfördernde Substanz in wirkstoffhaltigen oder in andere biologisch aktive Stoffe enthaltenden transdermalen therapeutischen Systemen wirkt.

5

Als hochdisperses Siliziumdioxid kann erfindungsgemäß Aerosil ®90, Aerosil ®130, Aerosil ®150, Aerosil ®200, Aerosil ®300, Aerosil ®380, Aerosil ®OX50, Aerosil ®TT600, Aerosil ®MOX80, Aerosil ®COK84, Aerosil ®R202, Aerosil ®R805, Aerosil ®R812,

- 10 Aerosil ®812S, Aerosil ®R972 und/ oder Aerosil ®R974 oder jedes andere hochdisperse Siliziumdioxid, insbesondere Aerosil ®200 und/ oder Aerosil ®R972, verwendet werden.

Das transdermale therapeutische System, das den erfindungsgemäßen Permeationsförderer Siliziumdioxid enthält, stellt ein Pflaster dar. Bei diesem Pflaster kann es sich um ein Matrix- oder Membransystem handeln, welches eine undurchlässige Deckschicht und eine abziehbare Schutzschicht aufweist. Bei einem Membransystem liegt das Reservoir bzw. die Reservoirschicht zwischen der Deckschicht und der Membran.

20

Als undurchlässige Deckschicht kommen Folien aus Acetal, Acrylat, Acrylonitril-Butadien-Styrol, Acrylonitril (Methyl Methacrylat) Copolymer, Acrylonitril Copolymer, Ethylen Ethyl Acrylat, Ethylen Methyl Acrylat, Ethylen Vinyl Acetat, Ethylen Vinyl Acetate Copolymer, Ethylen Vinylalkohol Polymer, Ionomere, Nylon (Polyamid), Nylon (Polyamid) Copolymer, Polybutylen, Polycarbonat, Polyester, Polyethylenterephthalat, thermoplastisches Polyester Copolymer, Polyethylen Copolymer (high density), Polyethylen (high-molecular-weight, high-density), Polyethylen (intermediate-molecular-weight, high-density), Polyethylen (linear low density), Polyethylen (low density), Polyethylen (medium density), Polyethylenoxid, 30 Polyimid, Polypropylen, Polypropylen (coated), Polypropylen (oriented), Polystyrol,

Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid und/ oder Styrol-Acrylonitril in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können.

Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Poly-
5 siloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier,
meistens mit Silikon- und /oder Polyethylen beschichtet, oder ein Gemisch aus diesen
in Betracht.

Ein Matrixpflaster besteht aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht, aus
10 einer oder mehreren den Wirkstoff enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht(en)
oder einer oder mehreren Matrixschicht(en), die mit einem Haftkleber beschichtet sind
und einer abziehbaren Schutzschicht.

Für die Matrix werden die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Silikon,
Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder
15 Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ Isopren- Copolymerisat, Polyurethane,
Copolymere des Ethylens, Polysiloxane, Styrol/ Butadien- Copolymerisat oder ein
Gemisch aus diesen, wie sie im Stand der Technik vorgesehen werden, verwendet.
Als Kleber kann Polydimethylsiloxan, Polyacrylate, Polyisobutylen, Polyacrylat mit C₄-
C₁₀ Alkylalkoholestern, amminrestistentes Silikon in Ethylacetat oder n-Heptan,
20 Polyisobutylen/ Mineralöl oder ein Gemisch aus diesen verwendet werden.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform stellt ein Membransystem dar. Dieses
besteht aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht, einem wirk-
stoffhaltigen Reservoir oder einer Reservoirschicht, einer semipermeablen Membran,
25 einer Haftklebeschicht und einer abziehbaren Schutzschicht.

Die Matrix (die Matrizes) oder das Reservoir enthält den oder die Wirkstoff(e) und
gegebenenfalls Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel, Permeationsförderer
und/ oder übliche Matriz-, Membransystem- bzw. Reservoirpflaster- Hilfsmittel. Als
30 Gelbildner können bei Bedarf Cellulosederivate, wie z.B. Methylcellulose, Hydro-

xypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose oder Carboxymethylcellulose, und/ oder Carboxyvinylpolymer, Polyacrylate, Natrium- Plyoxilat oder ein Gemisch aus diesen verwendet werden.

- Die Membran, die üblicherweise aus inerten Polymeren, insbesondere auf Basis von
- 5 Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copolymeren und/ oder Silikon, besteht, kann je nach Porengröße eine die Wirkstofffreisetzung kontrollierende Wirkung haben.

- Für die Haftklebeschicht kann man ein druckempfindliches Klebemittel beispielsweise
- 10 auf Polyurethanbasis, Polyisobutylenbasis, Polyvinyletherbasis, Siliconbasis, Polyacrylatbasis oder ein Gemisch aus diesen wählen.

- Bei dem Klebemittel auf Silikonbasis kann es sich um Silikonkleber handeln, welche auf zwei Hauptbestandteilen basieren: Ein Polymer oder Klebstoff, insbesondere Poly-
- 15 siloxan, und ein die Klebrigkeit erhöhendes Harz. Der Polysiloxankleber ist gewöhnlich mit einem Vernetzer für den Kleber, typischerweise mit einem hochmolekularen Polydiorganosiloxan, und mit dem Harz zubereitet, um über ein angemessenes organisches Lösungsmittel eine dreidimensionale Silikatstruktur zu ergeben. Die Zumischung des Harzes zu Polymer ist der wichtigste Faktor, um die physikalischen
- 20 Eigenschaften der polysiloxanen Kleber zu ändern; vgl. beispielsweise Sobieski, et al., „Silicone Pressure Sensitive Adhesives“, Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New sive Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

25

Ein weiteres Beispiel für ein druckempfindliches Klebemittel auf Silikonbasis ist trimethyliertes Siliciumdioxid, das mit Polydimethylsiloxan mit endständigen Trimethylsiloxy- Gruppen behandelt worden ist.

Bei den Klebemitteln auf Polyacrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer, Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten handeln.

- 5 So können die Polyacrylate Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Acrylatpolymere Copolymere von Alkylacrylaten und/ oder -methacrylaten und/ oder copolymerisierbaren sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen. Verändert man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzugefügt ist, können die kohäsiven Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-, Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers, copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 50 % eines anderen Monomeren.
- 10
- 15 Im folgenden sind verschiedene Acrylatmonomere, wie z.B. Acrylsäure, Methacrylsäure, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat, Isooctylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat, Methylacrylat, Methylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat,
- 20 Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tridecylmethacrylat, aufgeführt, die alleine oder in Mischung polymerisiert werden können.
- 25 Zusätzlich können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten copolymerisierbar sind, wie beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinanhidrid, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, tert.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat, Vinylacetat und Methoxyethylmethacrylat, zur Copolymerisierung eingesetzt werden.
- 30

Weiter Einzelheiten und Beispiele für druckempfindliche Acrylate, welche für die Erfindung geeignet sind, sind in Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology „Acrylic Adhesives“, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) beschrieben.

5

Das erfindungsgemäße penetrationsfördernde hochdisperse Siliziumdioxid liegt in der Kleberschicht eingearbeitet vor. Es ist in dieser homogen verteilt. Um eine homogene Verteilung zu erlangen, muß das Siliziumdioxid im allgemeinen mit dem Klebstoff bei der Einarbeitung quellen. Während der Quellphase wird das Kleber-Siliziumdioxid-

- 10 Gemisch mit einem geeigneten Gerät z.B. mit einem Ultraturax über eine längere Zeit durchmischt.

Der Gehalt an hochdispersem Siliziumdioxid bezogen auf das Matrixgewicht der Klebeschicht des transdermalen therapeutischen Systems kann 0,1-10 Gew.%,

- 15 insbesondere 2-5 Gew.% und bevorzugt 2,4 oder 5 Gew.% betragen.

Der in dem transdermalen therapeutischen System enthaltene Wirkstoff kann z.B. ein Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der Androgene, Östrogene, Gestagene, Protonen-pumpenhemmer, 5-HT₁-Antagonisten, Sympatholytika/ Sympathomimetika,

- 20 Anticholinergika, Tranquillantien/Anxiolytika, Entwöhnungsmittel, Analgetika, Calcium-Antagonisten, Antiemetika, Vasodilatoren, Gerinnungshemmer, Anti-parkinsonmittel, Antidementiva/Cholinesterasehemmer, ACE-Hemmer, Anti-histaminika, Ulkustherapeutika/H₂-Rezeptorblocker, Angiotensin-II-Antagonisten, Neuroleptika, Antidepressiva, Lokalanästhetika und/ oder Lipidsenker sein.

25

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Androgene z.B. Testosteron, Testosteronundecanoat, Androsteron und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoff-komponente enthalten.

30

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Östrogene z.B. Estradiol, Estradiolbenzoat, Estradiolvalerat, Estradioldipropionat, Ethinylestradiol und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

5

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Gestagene z.B. Progesteron, Cyproteronacetat, Cyproteron, Chlormadinon, Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteronacetat, Levonorgestrel, Norgestrel, Norgestimat, Norethiestronacetat und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere 10 pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Leminoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Polaprezinc und/ oder deren Derivate und/ 15 oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Migränenmittel bzw. 5-HT₁-Antagonisten z.B. Lisurid, Sumatriptan, Sumatriptanhydrogensuccinat, Rizatriptan, Rizatriptanbenzoat, Almotriptan, 20 Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der 25 Gruppe der Sympatholytika/ Sympathomimetika z.B. Adimolol, Albuterol, Alpenolol, Amosulalol, Arotinolol, Atenolol, Bambuterol, Betaxolol, Bevantolol, Bisoprolol, Bitolterol, Bopindolol, Broxaterol, Bucindolol, Bucumolol, Bufuralol, Bunitrolol, Bupranolol, Butofilolol, Carazolol, Carbuterol, Carteolol, Carvedilol, Cetamolol, Cicloprolol, Clenbuterol, Cloranolol, Crateolol, Dihydroergotamin, 30 Dihydroergotamintartrat, Dihydroergotaminmesylat, Dilevalol, Doxazosin, Etilefrin,

Epanolol, Esatenolol, Fenoterol, Formoterol, Ibuterol, Isoprenalin, Labetalol, Landiolol, Levobetaxolol, Levosalbutamol, Mabuterol, Mepindolol, Metipranolol, Metoprolol, Morazon, Nebivolol, Nipradilol, Norfenefrin, Noradrenalin, Oxprenolol, Picumeterol, Pimolol, Pindolol, Pirbuterol, Phenmetrazin, Phenylephedrin, Phentolamin,

- 5 Phenoxybenzamin, Prazosin, Procaterol, Propanolol, Rimiterol, Reoproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terazosin, Terbutalin, Tertatolol, Tienoxolol, Tilisolol, Timolol, Tolazolin, Toliprolol, Tolubuterol, Tamsulosin, Clonidin, Moxonidin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

10

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Anticholinergika z.B. Oxitropium, Atropin, Scopolaminbase, Atropinmethylbromid, Atropinmethylnitrat, Scopolaminhydrobromid, Scopolaminhydrochlorid, Scopolaminhydroiodid, Tropicamid, Oxybutinin und/ oder 15 deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

20

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Tranquillantien/Anxiolytika z.B. Alprazolam, Bentazepam, Bromazepam, Camazepam, Clorazepat, Clonazepam, Diazepam, Etiracetam, Etiolam, Fludiazepam, Flunitrazepam, Flutazolam, Flutoprazepam, Halazepam, Ketazolam, Loprazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Metaclazepam, Mexazolam, Midazolam, Nitrazepam, Nordazepam, Oxazolam, Prazepam, Temazepam, Triazolam und/ oder 25 deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

30

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Entwöhnungsmittel z.B. Nicotin, Methadon, Disulfiram, Lobelin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Analgetika z.B. Alminoprofen, Bermoprofen, Carprofen, Fenoprofen, Flobufen, Flunoxaprofen, Loxoprofen, Pelobiprofen, Pranoprofen, Pentazocin,

5 Tilmoprofen, Ximoprofen, Zaltropfen, Diclofenac, Amfenac, Bromfenac, Clidanac, Etodolac, Felbinac, Fentiazac, Mofezolac, Oxindanac, Tifurac, Indomethacin, Piroxicam, Ampiroxicam, Meloxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Tenoxicam, Butorphanol, Buprenorphin, Morphin, Hydromorphon, Dihydrocodein, Piritramid, Levomethadon, Fentanyl, Amfenac-Natrium, Bromfenac-Natrium, Clidanac-Natrium,

10 Etodolac-Natrium, Felbinac-Natrium, Fentiazac-Natrium, Mofezolac-Natrium, Oxindanac-Natrium, Tifurac-Natrium, Indomethacin-Natrium, Buprenorphinhydrochlorid, Morphinacetat, Hydromorphonhydrochlorid, Oxycodonhydrochlorid, Piritramidhydrogentartrat, Levomethadonhydrochlorid, Fentanylhydrogencitrat und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere

15 pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten z.B. Amlodipin, Arandipin, Azelmidipin, Barnidipin, Benidipin, Cilnidipin, Efonidipin, Felodipin, Flordipin, Iganidipin, Isradipin, Lacidipin,

20 Lercanidipin, Manidipin, Nilvadipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Palonidipin, Pranidipin, Vatanidipin, Clentiazem und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antiemetika z.B. Azasetron, Batanoprid, Cleboprid, Dazoprid, Dolasetron, Domperidon, Granisetron, Itasetron, Levosulpirid, Nabilon, Ondansetron, Pancoprid, Ramosetron, Tropisetron, Zatosetron und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Vasodilatoren z.B. Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin), Molsidomin und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

5

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Gerinnungshemmer z.B. Certoparin, Dalteparin, Danaparoid, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

10

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antiparkinsonmittel z.B. Aptiganel, Biperiden, Budipin, Cabergolin, Etacapon, Idazoxan, Lazabemid, Milacemid, Mofegilin, Pergolid (Pergolidmesylat, Pergolidhydrochlorid), Pramipexol, Quineloran, Rasagelin, Remacemid, Ropinorol, 15 Selegilin, Talipexol, Tolcapon und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

20

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antidementiva/ Cholinesterasehemmer z.B. Rivastigmin, Pyridostigmin, Donepezil, Tacrin und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

25

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der ACE-Hemmer z.B. Alacepril, Benazepril, Ceronapril, Cilazapril, Denapril, Fosinopril, Imidapril, Moexipril, Moveltipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Ramiprilat, Rentiapril, Spirapril, Temocapril, Trandolapril, Utibapril, Zofenopril und/ oder deren Ester und/oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

- Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antihistaminika z.B. Acrivastin, Carebastin, Cetirizin, Clenbuterol, Descarbethoxyloratadin, Dimetinden, Ebastin, Epinastin, Levocabastin, Mequitazin, Mizolastin, Nafamostat, Norastemizol, Olopatidin, Oxatomid, Rupatadin, Tazifyllin,
- 5 Temelastin, Traxanox und/ oder deren Derivate und/ oder deren weitere pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.
- Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Ulkustherapeutika/ H₂-Rezeptorblocker z.B. Dalcotidin, Famotidin,
- 10 Lafutidin, Niperidin, Nizatridin, Osutidin, Pibutidin, Pirenzepin, Ramixotidin, Misoprostol und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.
- Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Angiotensin-II-Antagonisten z.B. Candesartan, Candesartan-Cilexetil, Losartan, Tasosartan und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.
- 15 Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Neuroleptika z.B. Benperidol, Haloperidol, Clozapin, Flupentixol, Fluphenazin, Droperidol, Melperon, Flupentixoldecanoat, Fluspirilen, Bromperidol, Pimozid, Trifluprometazin, Risperidon, Sertindol, Trifluperidol, Olanzapin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten
- 20 25 Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Antidepressiva z.B. Citalopram, Reboxetin, Alprazolam, Fluoxetin und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Lokalanästhetika z.B. Lidocain, Benzocain, Procain, Tetracain, Bupivacain, Cinchocain, Etidocain, Mepivacain, Butanilicain, Levobupivacain, Ropivacain und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als

- 5 Wirkstoffkomponente enthalten

Das transdermale therapeutische System kann einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe der Lipidsenker z.B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Dalvastatin, Itavastatin, Lovastatin, Dextrothyroxim-Natrium und/ oder deren Derivate

- 10 und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze als Wirkstoffkomponente enthalten.

Der in dem transdermalen therapeutischen System beinhaltete Wirkstoff kann aber auch z.B. Leflunomid, Indapamid, Hydroxytamoxifen, Finasterid, Tirofiban, Rosiglitazon,

- 15 Pioglitazon, Montelukast und/ oder deren Derivate und/ oder deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze sein.

Unter pharmazeutisch unbedenklichen Salzen der genannten basischen Wirkstoffe werden Säureadditionssalze verstanden. Diese erhält man durch die Reaktion des in der 20 freien Basenform vorliegenden Wirkstoffes mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren.

Pharmazeutisch unbedenkliche Säuren sind anorganische Säuren (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure) oder organische Säuren (z.B. Essig-, Propion-, Hydroxyessig-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malein-, Malon-, Bernstein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Methansulfon-, Ethansulfon-,

- 25 Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Cyclohexansulfamin-, Salicyl-, p-Aminosalicyl- und Paroasäure). Ebenso als Säureadditionssalze werden Solvate mit dem Wirkstoff bezeichnet. Derartige Solvate sind z.B. Hydrate, Alkoholate und dergleichen.

Als mögliche pharmazeutisch unbedenkliche Salze der genannten sauren Wirkstoffe kommen vor allem Alkalimetall- und/ oder Erdalkalimetallsalze sowie das

Ammoniumsalz in Frage wie z.B. das Kalium-, Natrium-, Lithium-, Calcium-, Magnesium- und Ammoniumsalz.

Bevorzugt werden gut wasserlösliche Wirkstoffe, deren Derivate und/ oder deren

- 5 pharmazeutisch unbedenklichen Salze in dem transdermalen therapeutischen System als Wirkstoffkomponente verwendet.

In dem Reservoir bzw. in der Matrixschicht können neben dem Wirkstoff

gegebenenfalls weitere nach dem Stand der Technik bekannte Penetrationsförderer

- 10 enthalten sein, wenn die Penetration des Wirkstoffes durch die Haut bei Abwesenheit des erfundungsgemäßen Siliziumdioxids im transdermalen therapeutischen System nicht ausreichend hoch ist. Als zusätzliche Permeationsförderer lassen sich ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol,

- 15 Dexpanthenol und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; z.B. Cineol, Carveol, Menthon, Terpineol, Verbenon, Menthol, Limonen, Thymol, Cymen, Terpinen-4-ol, Neomenthol, Geraniol, Fenchon; Gemische aus Terpenen und Etanol und/ oder Propylenglykol; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische

- 20 Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E- Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); Azone gemischt mit Alkoholen; Harnstoff; 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und

- 25 Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Folat-Polyethylenglykol-Liposom, Proliposom; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinatester mit > 8 C-Atomen; nichtionische

- 30 Tenside, z.B. Laurylether, Ester von Polyoxyethylen; Ethosom (Phospholipidvesikel);

Dimethyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanaloga und Propylenglykol;
 Gemisch aus Padimat O, Oktysalicylat, Oktylmethoxycinnimat, Laurocapram; Cetiol®
 HE; Eutanol® G oder ein Gemisch aus Einzelkomponenten verwenden.

- 5 Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Polyisobutylenkleber (MA24A® von AdhesiveResearch/USA) und Trandolapril als Wirkstoff verwendet.

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle
 Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen,
 Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle
 Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C

Die Wirkstoffkonzentrationen werden dann nach dem Probenzug mittels HPLC bestimmt.

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Trandolapril 10 Gew. %	24 h 4,9-14,4
Eutanol® G 10 Gew. %	48 h 11,9-26,6
MA24A® 80 Gew. %	

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	
Trandolapril 10 Gew. %	24 h	37,6-58,0
Eutanol® G 10 Gew. %	48 h	82,6-118,1
MA24A® 76 Gew. %		
Aerosil® 200 4 Gew. %		

Die Gewichtsprozente sind auf das Matrixgewicht bezogen.

Beispiel 2:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Polyisobutylenkleber (MA24A®) und das Methansulfonsäure-Salz von Trandolapril als Wirkstoff verwendet, wobei Trandolaprilmesylat in-situ im TTS gebildet wird.

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen:	modifizierte Durchflußzelle
Haut:	Hairless mouse von weiblichen Mäusen
Akzeptormedium:	0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle
Permeationstemp.:	32 °C ± 0,5 °C

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	
Trandolapril 10 Gew. %	24 h	10,9 - 13,8
Methansulfonsäure 2,26 Gew. %	48 h	19,2 - 24,6
Eutanol® G 5 Gew. %		
MA24A® 78,7 Gew. %		

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	
Trandolapril 10 Gew. %	24 h	36,1 - 74,4
Methansulfonsäure 2,26 Gew. %	48 h	146,2 - 204,6
Eutanol® G 5 Gew. %		
MA24A® 78,74 Gew. %		
Aerosil® 200 4 Gew. %		

Die Gewichtsprozente sind auf das Matrixgewicht bezogen.

Beispiel 3:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Polyisobutylenkleber (MA24A®) und Ramiprilmesylat als Wirkstoff verwendet.

Apparatur für die Hautpermeation:

- Zellen: modifizierte Durchflußzelle
 Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen
 Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle
 Permeationstemp.: $32^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	
Ramiprilmesylat 15 Gew. %	24 h	111 - 156
Eutanol® G 10 Gew. %	48 h	184 - 219
MA24A® 75 Gew. %		

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	
Ramiprilmesylat 15 Gew. %	24 h	251-338
Eutanol® G 10 Gew. %	48 h	862-997
MA24A® 70 Gew. %		
Aerosil® 200 5 Gew. %		

Die Gewichtsprozente sind auf das Matrixgewicht bezogen.

Beispiel 4:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Acrylatkleber (Durotak® von National Starch/ USA) und Ramiprilmesylat als Wirkstoff verwendet, wobei Ramiprilmesylat in-situ gebildet wird

Apparatur für die Hautpermeation:

- Zellen: modifizierte Durchflußzelle
 Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen
 Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle
 Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Ramipril 15 Gew. %	24 h 6-29
Methansulfonsäure 3,8 Gew. %	48 h 11-53
Eutanol® G 10 Gew. %	
Durotak® 387-2353 71,2 Gew. %	

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Ramipril 15 Gew. %	24 h 122-248
Methansulfonsäure 3,5 Gew. %	48 h 366-533
Eutanol® G 10 Gew. %	
Durotak® 387-2353 66,5 Gew. %	
Aerosil® 200 5 Gew. %	

Die Gewichtsprozente sind auf das Matrixgewicht bezogen.

Beispiel 5:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Acrylatkleber (Durotak®) und Ramiprilmesylat als Wirkstoff verwendet, wobei Ramiprilmesylat in-situ gebildet wird.

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle
 Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen,
 Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle
 Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Ramipril 10 Gew. %	24 h 19-24
Methansulfonsäure 2,4 Gew. %	48 h 41-48
Eutanol® G 10 Gew. %	
Durotak® 387-2510 77,6 Gew. %	

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Ramipril 10 Gew. %	24 h 51-80
Methansulfonsäure 2,4 Gew. %	48 h 205-253
Eutanol® G 10 Gew. %	
Durotak® 387-2510 73,6 Gew. %	
Aerosil® 200 4 Gew. %	

Die Gewichtsprozent sind auf das Matrixgewicht bezogen.

Beispiel 6:

Vergleich der Permeationswerte eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) mit und ohne Siliziumdioxid. Es wurde ein Polyisobutylenkleber (MA24A®), Moxonidin-Base als Wirkstoff und Ölsäure als Enhancer verwendet.

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle
 Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen,
 Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid, 60 ml pro Zelle
 Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C

TTS ohne Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Moxonidin 10 Gew. %	24 h 23,0-42,6
Ölsäure 10 Gew. %	48 h 45,3-82,1
MA24A® 80 Gew. %	

TTS mit Siliziumdioxid in der Matrix	Permeationswerte [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Moxonidin 10 Gew. %	24 h 58,6-84,8
Ölsäure 10 Gew. %	48 h 107,8-159,0
Aerosil® 200 3 Gew. %	
MA24A® 77 Gew. %	

Die Gewichtsprozent sind auf das Matrixgewicht bezogen.

Beispiele 7 und 8:

Für Ramipril Mesilat sollte eine Hautpermeation mit Eutanol G von etwa $920 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / 48\text{h}$ (Beispiel 7) und mit Eutanol G / α -Tocopherolacetat von etwa $680 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / 48\text{h}$ (Beispiel 8) eingestellt werden. Diese Vorgaben wurden durch Erhöhung des Gehaltes an Aerosil 200 erreicht; vgl. die folgende Tabelle.

Charge (Ramipril-TTS)	Zusammensetzung	Hautperm [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
RAM 0076 TTS	Ramipril Mesilat 15 % Eutanol G 10 % Aerosil 200 2 % MA 24 73 %	24h: 294, 202 48h: 509, 394
RAM 0081 TTS	Ramipril Mesilat 15 % Eutanol G 10 % Aerosil 200 5 % MA 24 70 %	24h: 251, 338 48h: 997, 862
RAM 0077 TTS	Ramipril Mesilat 15 % Eutanol G 10% α -Tocopherolacetat. 10% Aerosil 200 2 % MA 24 63 %	24h: 148, 99 48h: 313, 272
RAM 0083 TTS	Ramipril Mesilat 15% Eutanol G 10 % α -Tocopherolacetat. 10% Aerosil 200 5 % MA 24 60 %	24h: 187, 190 48h: 653, 708

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffdurchlässigen Deckschicht, mit einer selbstklebenden Matrixschicht oder mit mehreren Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Matrixschicht(en) einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder einen oder mehrere andere biologisch aktive Stoffe und hochdispersedes Siliziumdioxid enthält (enthalten), wobei das System Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.
2. Transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffdurchlässigen Deckschicht, mit einer oder mehreren Matrixschichten mit einem Gehalt an Wirkstoff und/oder anderen biologisch aktiven Stoffen, wobei die Matrixschicht(en) mit einem Haftkleber (Klebeschicht) beschichtet ist (sind), und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Klebeschicht hochdispersedes Siliziumdioxid enthält.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das System Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.
4. Transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffdurchlässigen Deckschicht, einem Reservoir oder einer Reservoirschicht mit einem Gehalt an Wirkstoff und/oder anderen biolo-

gisch aktiven Stoffen, mit einer semipermeablen Membran, mit einer Klebeschicht und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Klebeschicht hochdisperses Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.

5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das System Siliziumdioxid in einer Menge enthält, die bei einem (abgesehen von Siliziumdioxid) vorgegebenen System einem vorgegebenen Permeationswert entspricht oder auf einen vorgegebenen Permeationswert eingestellt ist.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen Siliziumdioxid-Gehalt, der einem maximalen Permeationswert entspricht.
7. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hochdisperse Siliziumdioxid in die selbstklebende Matrixschicht(en) oder in die Klebeschicht homogen eingearbeitet worden ist.
8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das hochdisperse Siliziumdioxid eingearbeitet worden ist, indem man ein Gemisch aus selbstklebender Matrix/Siliziumdioxid oder ein Gemisch aus Haftkleber/Siliziumdioxid in Gegenwart eines flüssigen Mediums quellen ließ und danach zu Matrixschicht(en) oder Klebeschicht ausformte.
9. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an hochdispersem Siliziumdioxid von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere 2 bis

5 Gew.-% und bevorzugt etwa 2, etwa 3, etwa 4 oder etwa 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der selbstklebenden Matrixschicht(en) oder der Klebeschicht.

10. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Aerosil ®90, Aerosil ®130, Aerosil ®150, Aerosil ®200, Aerosil ®300, Aerosil ®380, Aerosil ®OX50, Aerosil ®TT600, Aerosil ®MOX80, Aerosil ®COK84, Aerosil ®R202, Aerosil ®R805, Aerosil ®R812, Aerosil ®812S, Aerosil ®R972 und/oder Aerosil ®R974 als hochdisperse Siliziumdioxid.

11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch Aerosil ®200 und/oder Aerosil ®R972 als hochdisperse Siliziumdioxid.

12. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmitteln, Permeationsförderern und/oder üblichen Membransystem- oder Reservoirpflaster-Hilfsmitteln.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/03969 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation²: **A61K 9/70.** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/08070**
- (22) Internationales Anmelddatum:
12. Juli 2001 (12.07.2001)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
100 33 853.4 12. Juli 2000 (12.07.2000) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **HEXAL AG [DE/DE]**; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **KLOKKERS, Karin [DE/DE]**; Tiefenweg 28, 83661 Lengries (DE). **KRAMER, Kai-Thomas [DE/DE]**; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **WILHELM, Martina [DE/DE]**; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (74) Anwälte: **BOETERS, Hans usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, 81541 München (DE)**.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: **23. Mai 2002**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR HIGHLY DISPERSED SILICON DIOXIDE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMAL THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HOCHDISPERSEM SILIZIUMDIOXID

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system comprising a surface layer which is impervious with respect to an active ingredient; a self-adherent matrix layer or a plurality of matrix layers, wherein the exposed matrix layer is, at least self-adherent when the system is applied. Said system also comprises a pull-off protective coating, whereby the matrix layer(s) contains one or more active ingredients and/or one or more biologically active substances and highly dispersed silicon dioxide. Said system contains silicon dioxide in order to increase skin permeation.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit einer wirkstoffundurchlässigen Deckschicht, mit einer selbstklebenden Matrixschicht oder mit mehreren Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, und mit einer abziehbaren Schutzschicht, wobei die Matrixschicht(en) einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder einen oder mehrere andere biologisch aktive Stoffe und hochdispersedes Siliziumdioxid enthält (enthalten), wobei das System Siliziumdioxid zur Erhöhung der Hautpermeation enthält.

WO 02/03969 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/70 A61K47/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 27 732 A (ROTTAPHARM BV) 23 December 1999 (1999-12-23) page 3, line 39 -page 4, line 21 figures 4,5; examples 1-5 claims 1,2,8 ---	1-12
X	WO 93 08795 A (SCHERING AG) 13 May 1993 (1993-05-13) page 1, last paragraph -page 2, paragraph 2 example 1; table 1 claims 1,2,5 ---	1-12
X	EP 0 259 136 A (ALZA CORP) 9 March 1988 (1988-03-09) example 5; table 3 -----	2,3,5-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

24 January 2002

01/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19827732	A 23-12-1999	DE 19827732 A1 AU 4775499 A BR 9911411 A CN 1306421 T WO 9966908 A1 EP 1089722 A1 PL 345061 A1		23-12-1999 10-01-2000 23-10-2001 01-08-2001 29-12-1999 11-04-2001 19-11-2001
WO 9308795	A 13-05-1993	DE 4210711 A1 AT 158181 T AU 712692 B2 AU 1652997 A AU 2895392 A CA 2120599 A1 DE 59208918 D1 DK 610357 T3 WO 9308795 A1 EP 0610357 A1 ES 2106888 T3 FI 942011 A GR 3025237 T3 HU 72964 A2 JP 7506083 T NO 941593 A PT 101019 A ,B US 5676968 A		06-05-1993 15-10-1997 11-11-1999 29-05-1997 07-06-1993 13-05-1993 23-10-1997 11-05-1998 13-05-1993 17-08-1994 16-11-1997 29-04-1994 27-02-1998 28-06-1996 06-07-1995 29-04-1994 28-02-1994 14-10-1997
EP 0259136	A 09-03-1988	US 4938759 A AT 59968 T CA 1297754 A1 DE 3767412 D1 EP 0259136 A2 GR 3001328 T3 JP 2511472 B2 JP 63119421 A		03-07-1990 15-02-1991 24-03-1992 21-02-1991 09-03-1988 31-08-1992 26-06-1996 24-05-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08070

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70 A61K47/02

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBiete

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 27 732 A (ROTTAPHARM BV) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) Seite 3, Zeile 39 -Seite 4, Zeile 21 Abbildungen 4,5; Beispiele 1-5 Ansprüche 1,2,8 ---	1-12
X	WO 93 08795 A (SCHERING AG) 13. Mai 1993 (1993-05-13) Seite 1, letzter Absatz -Seite 2, Absatz 2 Beispiel 1; Tabelle 1 Ansprüche 1,2,5 ---	1-12
X	EP 0 259 136 A (ALZA CORP) 9. März 1988 (1988-03-09) Beispiel 5; Tabelle 3 -----	2,3,5-12

<input type="checkbox"/>	Weltweite Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
--------------------------	---	--

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
 - *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenlegung, eine Benutzung, eine Aussetzung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. Januar 2002	01/02/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Epskamp, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08070

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19827732	A	23-12-1999	DE	19827732 A1		23-12-1999
			AU	4775499 A		10-01-2000
			BR	9911411 A		23-10-2001
			CN	1306421 T		01-08-2001
			WO	9966908 A1		29-12-1999
			EP	1089722 A1		11-04-2001
			PL	345061 A1		19-11-2001

WO 9308795	A	13-05-1993	DE	4210711 A1		06-05-1993
			AT	158181 T		15-10-1997
			AU	712692 B2		11-11-1999
			AU	1652997 A		29-05-1997
			AU	2895392 A		07-06-1993
			CA	2120599 A1		13-05-1993
			DE	59208918 D1		23-10-1997
			DK	610357 T3		11-05-1998
			WO	9308795 A1		13-05-1993
			EP	0610357 A1		17-08-1994
			ES	2106888 T3		16-11-1997
			FI	942011 A		29-04-1994
			GR	3025237 T3		27-02-1998
			HU	72964 A2		28-06-1996
			JP	7506083 T		06-07-1995
			NO	941593 A		29-04-1994
			PT	101019 A ,B		28-02-1994
			US	5676968 A		14-10-1997

EP 0259136	A	09-03-1988	US	4938759 A		03-07-1990
			AT	59968 T		15-02-1991
			CA	1297754 A1		24-03-1992
			DE	3767412 D1		21-02-1991
			EP	0259136 A2		09-03-1988
			GR	3001328 T3		31-08-1992
			JP	2511472 B2		26-06-1996
			JP	63119421 A		24-05-1988
